

Aus der Urologischen Klinik der Philipps-Universität
Marburg/Lahn

Direktor: Professor Dr. G. Rodeck

UROMUKOIDAUSSCHEIDUNG IM URIN VON
NORMALPERSONEN UND NIERENSTEINPATIENTEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von ■

CHRISTIAN LICHTHARDT
■
aus Bad Nauheim

Marburg/Lahn 1974
■

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Urologischen Klinik der Philipps-Universität
Marburg/Lahn

Direktor: Professor Dr. G. Rodeck

UROMUKOIDAUSSCHEIDUNG IM URIN VON
NORMALPERSONEN UND NIERENSTEINPATIENTEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

CHRISTIAN LICHTHARDT

aus Bad Nauheim

Marburg/Lahn 1974

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 30. Juli 1974

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. K.-H. Bichler

Correferent: Prof. Dr. Lehmann

Inhaltsverzeichnis und Gliederung

	Seite
I. Einleitung	1
II. Untersuchungsgut	5
III. Methodik	7
IV. Ergebnisse	18
V. Diskussion	25
VI. Zusammenfassung	33
VII. Literaturnachweis	35



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552319_0083

UROMUKOIDAUSSCHIEDUNG IM URIN VON NORMALPERSONEN UND NIERENSTEINPATIENTEN

I. EINLEITUNG

Der Mechanismus der Harnsteinbildung konnte trotz vielfältiger Erforschung bis heute nicht endgültig geklärt werden.

Mit der Aufstellung der Kristallisations- (24) und der Kolloidtheorie (40) Mitte des vorigen Jahrhunderts wurden bereits die Wege festgelegt, auf denen sich die Forschung letztlich noch heute bewegt.

Im Verlauf der durch die Kolloidtheorie angeregten Erforschung der Harnkolloide wurden diesen die verschiedensten Funktionen zugeschrieben, von der Erhöhung der Kalzium-Löslichkeit (Schutzkolloidtheorie von LICHTWITZ (33)) bis zur Bildung der Nierensteinmatrix, die erst die Auskristallisation der anorganischen Urinbestandteile, ihre Zusammenlagerung zu "Sphärolithen" und "Mikrolithen" und schließlich die Steinbildung ermöglicht bzw. begünstigt (6, 17, 31).

Verwirrend wie die ihnen zugeschriebenen Funktionen war auch die Vielzahl der im Lauf der Zeit gefundenen Harnkolloide. Neben den serumidentischen Proteinen wurden eine ganze Reihe von harnspezifischen Mukoproteinen entdeckt: das die Hämagglutination von Viren hemmende Mukoprotein von TAMM & HORSFALL 1950 (43), die Fraktionen R-1 und RS-1 von BOYCE 1958 (8) sowie die daraus 1962 isolierte "Matrix Substance A" (11). Es ist den Arbeiten von MAXFIELD (35,36,37), KEUTEL (26) und BOYCE (10) zu verdanken, daß der Zusammenhang zwischen diesen verschiedenen Mukoproteinen aufgezeigt

wurde. Durch Viskositätsmessungen, Elektrophorese, Lichtstreuung, UV-Spektralanalyse und Sedimentationsmessungen fand MAXFIELD zwei künstlich herstellbare Grundeinheiten (MG: 1,7 mill.; Länge $1,5 \times 10^6 \text{ \AA}$; Dicke $4,2 \text{ \AA}$) mit unterschiedlichen elektrophoretischen Eigenschaften, die sich durch End- zu End- Aggregation zum Mukoprotein von DI FERRANTE (14) zusammenfügen lassen. Durch weitere End- zu End- bzw. Seit- zu Seit- Aggregation ergeben sich die Moleküle von TAMM & HORSFALL und MAXFIELD. (Abb. 1)

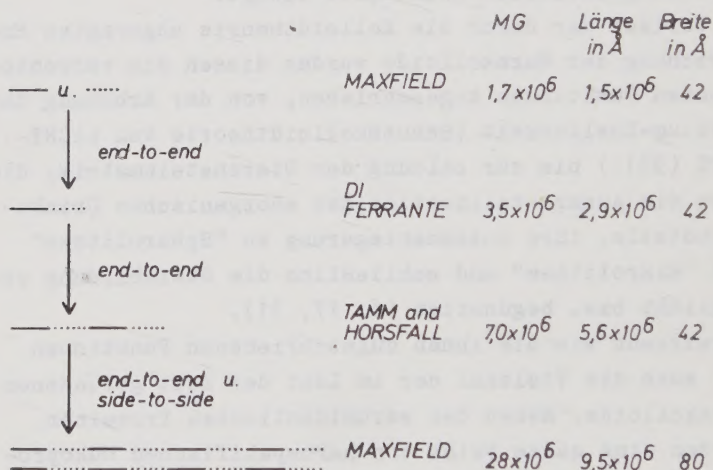


Abb. 1 Aufbau der harnspezifischen mukoproteine aus den Grundeinheiten von MAXFIELD (35,36,37)

Die Moleküle mit den Molekulargewichten $1,7 \times 10^6$ und $3,5 \times 10^6$ entstehen als Artefakte bei bestimmten Aufarbeitungsmethoden (37), die Moleküle mit den Molekulargewichten 7×10^6 und 28×10^6 treten nach Angaben von MAXFIELD (37) im Nativurin auf.

BOYCE (10) und KEUTEL (26) wiesen nach, daß die oben angegebenen Mukoproteine sowie die von BOYCE hergestellte R1-Fraktion immunologisch gleich sind; sie bezeichneten diesen Stoff als Uromukoid (26).

Nach neueren Untersuchungen von BICHLER et. al. (3) finden sich ein klein- und ein großmolekularer Anteil des Uromukoids, die immunologisch identisch sind. Bei den in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen wurde der kleinmolekulare Uromukoidanteil bestimmt, da der großmolekulare Teil erst nach entsprechender Präparation mit Dodecylsulfat zur immunologischen Darstellung kommt (BICHLER et. al.) (3). Das Uromukoid ist nach KEUTEL, KING und BOYCE (26) das einzige harnspezifische Mukoprotein im Normalurin und wird als Sekretionsprodukt der Tubuluszellen aufgefaßt (39).

Heute betrachtet man die Harnsteinbildung als Resultat vieler zusammenwirkender Faktoren, wie zum Beispiel Harnübersättigung, pH - Verschiebung oder Überschuß an Harnkolloiden, um nur einige zu nennen. Ebenso setzen Therapie und Prophylaxe der Harnsteine an jedem dieser Faktoren an.

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit bei Nierensteinkranken die Ausscheidung des harnspezifischen Mukoproteins Uromukoid gegenüber dem Nierengesunden verändert ist. Die Bestimmung erfolgte mit einer Methode der immunologischen Proteindiagnostik, der radialen Immundiffusion.

Darüberhinaus stellte sich uns die Frage, ob Steinprophylaktika, zumeist Phytopräparate, einen Einfluß auf die Uromukoidausscheidung und die Diurese haben. HASSELBACHER (22) sah unter derartigen Medikamenten, die unter anderem Rubia-, Convallaria- und Solidago-Extrakte enthielten, eine Senkung der vermehrten Ausscheidung der Mukoproteine bei Steinkranken. Für unsere Untersuchungen verwendeten wir das Präparat Nieron^R 1, das neben anderen Stoffen ebenfalls Rubia- und Solidago-Extrakt enthält.

1 Fa. Hoyer & Co., Düsseldorf

II. U N T E R S U C H U N G S G U T

Untersucht wurden die Urine von:

1. Nierengesunden Testpersonen im Alter von 21 bis 37 Jahren, n = 10 (eine weiblich, 9 männlich).
2. Patienten mit Harnsteinen, n = 34, die nach Schweregrad des Harnwegsinfektes, Uratsteindiathese, Zeitpunkt der Erstmanifestation der Krankheit und Vorliegen eines primären Hyperparathyreoidismus in 5 Gruppen aufgeteilt wurden:
 - a) Patienten mit mäßiggradigem Harnwegsinfekt
Untersucht wurden 9 Urine von Patienten mit mäßiggradigem Harnwegsinfekt im Alter von 9 bis 53 Jahren (4 ♀, 5 ♂).
Die Urine enthielten 20 bis 650 Leukozyten pro mm³.
 - b) Patienten mit schwerem Harnwegsinfekt
Untersucht wurden 7 Patienten mit schwerem Harnwegsinfekt im Alter von 31 bis 52 Jahren (3 ♀, 4 ♂).
Im Urin fanden sich massenhaft Leukozyten.
 - c) Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus
Untersucht wurden die Urine von 6 Patienten mit einem durch wiederholte Kalzium- und Phosphatbestimmungen in Serum und Urin gesicherten primären HPT im Alter von 36 bis 43 Jahren (3 ♀, 3 ♂).
Die Leukozyturie lag zwischen 40 und 400 Leukozyten pro mm³.
 - d) Patienten mit Uratsteinleiden
Untersucht wurden 6 Patienten mit gesichertem Uratsteinleiden im Alter von 28 bis 63 Jahren (3 ♀, 3 ♂). Die Urine enthielten 10 bis 480 Leukozyten pro mm³.

- e) Patienten mit erstmalig festgestelltem Steinleiden
Untersucht wurden 6 Patienten mit erstmalig aufgetretenen Kalzium-haltigen Uretersteinen im Alter von 37 bis 63 Jahren (1 ♀, 5 ♂). Im Urin fanden sich 20 bis 50 Leukozyten pro mm³.

Die von 18 Patienten vorliegende Steinanalyse ergab:

- 6 Uratsteine
- 6 Kalziumoxalatsteine
- 3 Phosphatsteine
- 3 gemischte Oxalat-Phosphatsteine

Nach Steinanalyse statistisch ausgewertet wurde außer der Gruppe der Uratsteinpationen (Gruppe 2d) die der Kalzium-Oxalatsteine. Diese setzte sich aus Patienten der Gruppen 2e (n=3), 2a (n=2) und 2c (n=1) zusammen. Bei den restlichen Untersuchungspersonen konnte keine Steinanalyse vorgenommen werden, da es sich in der Mehrzahl um ambulante Patienten handelte, bei denen es zum spontanen Abgang des Konkrementes kam und der Stein vom Patienten nicht asserviert wurde, oder bei denen aus verschiedenen klinischen Gründen nicht operiert wurde.

3. Die Wirkung des Medikamentes Nieron^R auf Uromukoidausscheidung, Diurese und Proteinurie wurde bei n=9 Probanden aus dem unter 1. beschriebenen Personenkreis untersucht.

III. M E T H O D I K

1. Uringewinnung

Nierengesunde Kontrollpersonen sammelten einen exakten 24-Stunden-Urin, Steinpatienten eine Urinmenge von 1,0 bis 1,5 l, da bei einem Teil von ihnen das Sammeln eines 24-Stunden-Urins Schwierigkeiten bereitete (Berufstätigkeit, Unzuverlässigkeit). Die Urine wurden dabei in Plastikgefäßen, die Natriumazid (NaN_3) als Konservierungsmittel enthielten, bei ca. + 4°C aufbewahrt. War eine Aufarbeitung der Urine direkt nach Beendigung der Sammelperiode nicht möglich, so wurden sie in einer Tiefkühltruhe eingefroren.

2. Urinaufbereitung

Die dialysablen Substanzen wurden nach einer von BICHLER et al. (2) beschriebenen Methode gewonnen: Der Urin wurde in einem U l t r a f i l t r a t i o n s - g e r ä t der Fa. Millipore ¹ mit einem bakterien-dichten Filter ² bei einem Druck von ca. 1 atü vorfiltriert, anschließend sein Volumen bestimmt.

Das Vorfiltrat wurde während der nächsten 12 Stunden im selben Ultrafiltrationsgerät bei einem Druck von 7 atü mit einem Ultrafilter ³, undurchlässig für Moleküle mit MG größer 1000, auf ca. 1:10 eingedickt. Der die Makromoleküle enthaltende Überstand wurde in Dialyseschläuche ⁴ abpipettiert und 24 Stunden gegen fließendes kaltes Wasser d i a l y s i e r t.

1 Fa. Millipore, Neuisenburg

2 Fa. Millipore, Nr. GSWF 14250

3 Fa. Millipore, Nr. PSAC 14205

4 Fa. Serva, Visking-Dialysierschläuche, Ø 31 mm, Nr. 44114

Der so eingedickte und dialysierte Urin wurde im Büchli-Rotationsverdampfer ¹ im Wasserbad bei etwa 25°C durch U n t e r d r u c k v e r d a m p f u n g in ca. 120 Minuten auf ungefähr 20 ml eingeeengt und anschließend in einer Tiefkühltruhe eingefroren. Nach 48 Stunden wurde das tiefgefrorene Urinkonzentrat g e f r i e r g e t r o c k n e t. Das Lyophilisat, bestehend aus den adialysablen Substanzen des Urins mit MG größer 1000 wurde auf Milligramm genau abgewogen ².

3. Bestimmung des Gesamteiweißgehaltes (GEW) des Lyophilisats

Der Eiweißanteil des Lyophilisats wurde nach einer von THIELER und ANGER (45) beschriebenen modifizierten Biuretmethode bestimmt. Statt der bei ihnen beschriebenen mit Trichloressigsäure (TCA) gefällten Urinbestandteile wurde in der vorliegenden Arbeit das nach der oben beschriebenen Methode gewonnene Lyophilisat verwendet.

Zur GEW - Bestimmung wurde ein Reagenzglas wie folgt beschickt:

- 10 mg Lyophilisat
- + 5 ml Weichselbaumsches Biuretreagenz ³
- + 5 ml physiol. NaCl-Lösung (Bei THIELER und ANGER 5 ml aqua dest. (45))

Die Bestandteile wurden im Reagenzglasschüttler gut miteinander vermischt, anschließend bei Zimmertemperatur (bei THIELER und ANGER 37°C) 30 Min. inkubiert. Die durch unlösliche Substanzen auftretende Trübung des Testansatzes wurde durch 10-minütiges Zentrifugieren bei 4400 U/Min. beseitigt.

1 Fa. Colora Meßtechnik GmbH, Lorch (Württemberg)

2 Waage Mettler der Fa. Spoerhase, Gießen

3 Fa. Merck, Darmstadt, Artikel: 1913

Die Extinktion des Testansatzes wurde im Photometer Eppendorf ¹ bei 546 nm und einer Schichtdicke von 2 cm gegen einen Leerwert aus Weichselbaumschem Biuret-reagens und physiol. NaCl-Lösung im Verhältnis 1:1 bestimmt. Die Berechnung erfolgte mit dem bei der Serum-eiweißbestimmung nach Biuret üblichen Faktor 19,0. Das Produkt Extinktion x 19,0 ergibt den Eiweißanteil in mg von 10 mg Lyophilisat.

THIELER und ANGER fanden mit dieser Methode im Vergleich mit der KJELDAHL - Methode um $16,0 \pm 7,85$ % zu hohe Werte (45), die sie auf die Eigenfarbe des Urins, hervorgerufen durch Urobilinogen, Uroerythrin, Urochrom und eventuell Bilirubin, Porphyrin oder Medikamente und deren Abbauprodukte, wie zum Beispiel Nitrofurantoin und Phenylindandion, zurückführten. Sie schlugen daher vor, eine Korrektur des erhaltenen Wertes vorzunehmen.

Dazu wurde in dieser Arbeit ein 2. Testansatz wie folgt zusammengestellt:

- 10 mg Lyophilisat
- + 5 ml 2N NaOH
- + 5 ml physiol. Kochsalzlösung

Dieser Testansatz wurde genauso behandelt wie der oben beschriebene Biuret-Ansatz. Die Extinktion des Testansatzes wurde gegen aqua dest. bestimmt. Das Produkt Extinktion x 19,0 ergibt den Anteil am zu hohen Eiweißwert, der durch die Eigenfarbe bedingt ist und der deshalb vom Wert des 1. Testansatzes (mit Weichselbaumschem Biuret-Reagens) abgezogen werden muß.

Fanden THIELER und ANGER ohne Abzug der Eigenfarbe $16,0 \pm 7,85$ % zu hohe Eiweißwerte, machte in der vorliegenden Arbeit die Eigenfarbe bei 71 GEW-Bestimmungen $15,1 \pm 9,35$ % der mit Biuret gefundenen Werte aus.

Der Variationskoeffizient VK, berechnet nach der Formel

$$VK = \frac{s}{\bar{x}} \times 100$$

(41), betrug bei der GEW-Bestimmungsmethode m i t Abzug der Eigenfarbe 6,25. Die Methode hat damit eine gute Reproduzierbarkeit.

4. Bestimmung des Uromukoidgehaltes im Urin

a. Herstellung der Antiuromukoidplatten

Der Uromukoidgehalt im Urin wurde nach der einfachen radialen Immundiffusionstechnik nach MANCINI (34) bestimmt. Dazu wurden Immundiffusionsplatten modifiziert nach einer von der Fa. Behring (32) beschriebenen Methode hergestellt.

In einem Becherglas wurden folgende Bestandteile gemischt:

150 mg Reinagar ¹

5 mg NaN₃ als Konservierungsmittel

4,2 ml Lösung Ouchterlony I (26,7g Na₂HPO₄ x 2H₂O
ad 1000 ml a.d.)

2,05 ml Lösung Ouchterlony II (20,41g KH₂PO₄ ad
1000 ml a.d.)

18,75 ml aqua dest.

Die Mischung wurde so lange aufgekocht, bis keine Trübung mehr sichtbar war. Anschließend wurden 8 ml Agar in ein Reagenzglas gefüllt und im Wasserbad auf 50°C abgekühlt. In einem 2. Wasserbad wurden in einem Reagenzglas 0,8 ml Antiuromukoidlösung ² vorsichtig auf 48°C erwärmt. Darauf wurde der Agar zum Antiserum gegeben, beides gut vermischt und noch einmal kurzzeitig im 48°C-Wasserbad inkubiert.

¹ Fa. Behring, Marburg/L.

² Fa. Behring, Marburg/L., Nr. 1604 T

Die Agar-AK-Mischung wurde dann in eine Petrischale der Fa. Behring (= feuchte Kammer) gefüllt und auf einer ebenen Unterlage bei Zimmertemperatur erstarren gelassen. In die abgekühlte Agarschicht wurden mit einer vorgefertigten Stanze Löcher mit einem Durchmesser von 3 mm eingebracht.



Abb. 2 Radiale Immundiffusionsplatte zur Bestimmung des Uromukoidgehaltes im Urin

b. Beschickung der Antiuromukoidplatten

Als Testansatz verwendeten wir Lösungen von je 10 mg Lyophilisat in 0,1 ml physiologischer NaCl-Lösung. Diese wurden in einem Eppendorf - Reaktionsgefäß ¹ etwa eine Stunde lang aufgeschüttelt, um eine möglichst vollständige Auflösung des Lyophilisats zu erreichen. Aufgetragen wurden pro Loch 0,01 ml Lyophilisatlösung mit einer 0,1 ml Pipette. Als Standard diente das Urin-Lyophilisat eines Patienten mit einer deutlichen Uromukoidausscheidung. Davon liefen jeweils 3 verschiedene Konzentrationen (150 mg/ml, 100 mg/ml, 50 mg/ml) auf jeder Platte während der gesamten Versuchsreihe mit. Nach der Beschickung wurden die mit einem feuchten Schwämmchen versehenen Platten verschlossen und genau 48 Stunden bei Zimmertemperatur inkubiert.

c. Auswertung der Platten

Für die radiale Immundiffusion gilt, daß sich die Flächen F zweier AG-AK-Präzipitate zueinander verhalten wie die AG-Konzentrationen (hier Uromukoidkonzentrationen U_{Test}) in den jeweils aufgetragenen Testansätzen:

$$I \quad \frac{U_{\text{Test 1}}}{U_{\text{Test 2}}} = \frac{F_{\text{Test 1}}}{F_{\text{Test 2}}}$$

¹ Fa. Eppendorf - Gerätebau, Hamburg

Zur Bestimmung dieser Flächengröße F der einzelnen AG-AK-Präzipitate dient ein Lineal ¹, mit dem man die Präzipitattendurchmesser d_{Pr} bis auf 0,1 mm genau ablesen kann. Die Fläche F errechnet sich aus dem abgelesenen Durchmesser unter Abzug der Fläche des Auftragslochs nach

$$\text{II} \quad F = \frac{d_{\text{Pr}}^2}{4} \times 3,14 - \frac{d_{\text{Loch}}^2}{4} \times 3,14$$

Ist die so errechnete Fläche eines Testansatzes zum Beispiel doppelt so groß wie die mittlere Fläche der 3 Standardwerte $F_{\text{St}} = \frac{1}{3} (F_{\text{St1}} + F_{\text{St2}} + F_{\text{St3}})$, so ist auch die Uromukoidkonzentration im Testansatz doppelt so groß wie die mittlere Standardkonzentration $U_{\text{St}} = \frac{1}{3} (U_{\text{St1}} + U_{\text{St2}} + U_{\text{St3}})$.

Oder mit Gleichung I ausgedrückt:

$$\text{III} \quad \frac{U_{\text{Test}}}{U_{\text{St}}} = \frac{F_{\text{Test}}}{F_{\text{St}}}$$

Da der Anteil des Uromukoids am Lyophilisat in Testansatz und Nativurin gleich hoch ist, gilt: Die Uromukoidkonzentration im Testansatz (U_{Test}) verhält sich zur Lyophilisatkonzentration im Testansatz (L_{Test}) wie die Uromukoidkonzentration im Nativurin (U_{Nativ}) zur Lyophilisatkonzentration im Nativurin (L_{Nativ}), oder:

$$\text{IV} \quad \frac{U_{\text{Test}}}{L_{\text{Test}}} = \frac{U_{\text{Nativ}}}{L_{\text{Nativ}}}$$

¹ Partigen^R - Lineal der Fa. Behring, Marburg/L.

Durch Verknüpfung der Gleichungen III und IV errechnet sich die Uromukoidkonzentration im Nativurin zu:

$$V \quad U_{\text{Nativ}} = \frac{F_{\text{Test}} \times L_{\text{Nativ}}}{F_{\text{St}} \times L_{\text{Test}}} \times U_{\text{St}}$$

Da bisher keine standardisierte Uromukoidlösung erhältlich war, ist es nicht möglich, diese nach Gleichung V errechnete Uromukoidkonzentration im Nativurin in absoluten Zahlen anzugeben. Auf der anderen Seite ist jedoch die in unserem Standardlyophilisat vorliegende Uromukoidkonzentration U_{St} eine - in ihrer Höhe unbekannte - konstante Größe. Daher läßt sich für jeden untersuchten Urin die Aussage machen: Die Uromukoidkonzentration in diesem Urin ist a, b oder c mal so groß wie die mittlere Standardkonzentration U_{St} .

Hiermit ist es möglich, sämtliche Uromukoidkonzentrationen der untersuchten Urine in Relation zueinander zu setzen.

Um darüberhinaus einen reproduzierbaren Bezugspunkt zu bekommen, wurden auf demselben Wege die Uromukoidkonzentrationen in 30 Urinen von 10 Nierengesunden bestimmt. Aus den sich dabei nach Gleichung V ergebenden 30 Einzelwerten $n_1 \times U_{\text{St}}$, $n_2 \times U_{\text{St}}$, ... , $n_{30} \times U_{\text{St}}$ wurde die mittlere Uromukoidkonzentration im Normalurin $n \times U_{\text{St}} = (n_1 + n_2 + \dots + n_{30}) \times U_{\text{St}} \times \frac{1}{30}$ errechnet.

Dieser Mittelwert $n \times U_{\text{St}}$ wurde als jederzeit reproduzierbarer Bezugspunkt gewählt und von uns willkürlich als 100 Einheiten Uromukoid pro 100 ml Urin (= 100 E%) definiert.

Ein Urin, bei dem sich nach Gleichung V also eine Konzentration von $2 \times n \times U_{St}$ errechnet hat, enthält laut Definition 200 E% Uromukoid, oder anders ausgedrückt: eine Uromukoidkonzentration, die das Doppelte des Normalwertes beträgt.

Alle Zahlenangaben in dieser Arbeit über Uromukoidkonzentrationen beziehen sich auf diese mittlere Konzentration von 100 E% im Urin nierengesunder Testpersonen.

5. Untersuchung der Wirkung des Medikamentes Nieron^R liquidum ¹ auf die Uromukoidausscheidung

Hierzu wurden von 9 Testpersonen nach Sammlung von 3 exakten 24-Stunden-Urinen als Leerwert an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 4 x 15 ml Nieron^R liquidum per os eingenommen und an diesen und dem darauffolgenden Tag jeweils ein exakter 24-Stunden-Urin gesammelt. 15 ml Nieron^R entsprechen etwa der 1,5fachen für die Behandlung einer Nierenkolik vorgeschlagenen Dosis.

6. Statistik ⁺) (1)

Errechnet wurden:

- a) der Mittelwert $\bar{x}$ aus den Einzelwerten $x_1, x_2, \dots$
 x_n nach

$$VI \quad \bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$$

⁺) Ich danke Herrn Prof. Peter Wellhöfer, Fachhochschule Nürnberg, und Herrn Dipl. Ing. Robert Grund, Rechenzentrum der technischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg, für ihre Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

- b) die Standardabweichung σ aus den Abweichungen x der Einzelwerte vom Mittelwert nach

$$\text{VII} \quad \sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum x^2}{n - 1}}$$

- c) die Standardabweichung des Mittelwertes nach

$$\text{VIII} \quad \sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Zur Beurteilung zweier Meßreihen wurde der t - Test durchgeführt nach

$$\text{IX} \quad t = \frac{D}{\sigma_D}$$

wobei $D = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$ und $\sigma_D = \pm \sqrt{\sigma_{\bar{x}_1}^2 + \sigma_{\bar{x}_2}^2}$, unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade $m = n_1 + n_2 - 2$.

Die Differenz zweier Mittelwerte wurde als signifikant angesehen bei $p \leq 0,05$. Die p-Werte wurden einer t-Tabelle entnommen.

Für die Beurteilung eventueller Einflüsse des Medikamentes Nieron^R - liquidum auf Uromukoidausscheidung, Diurese und Proteinurie wurde der t-Test für Paardifferenzen durchgeführt, wobei die Einzeldifferenzen D

$$\text{X} \quad D_{1-n} = x_{\text{ohne}} - x_{\text{mit Medik.}}$$

der Mittelwert M_D der Einzeldifferenzen

$$\text{XI} \quad M_D = \frac{D_1 + D_2 + \dots + D_n}{n}$$

der Stichprobenfehler σ_{Diff} der Einzeldifferenzen

$$\text{XII} \quad \sigma_{\text{Diff}} = \sqrt{\frac{\sum D^2 - \left(\frac{\sum D}{n}\right)^2}{n(n-1)}}$$

sowie der t-Wert

$$\text{XIII} \quad t = \frac{M_D}{\sigma_{\text{Diff}}}$$

errechnet wurden. Unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade $m = n - 1$ (wobei n = Anzahl der Paare) wurden die Werte mit Hilfe einer t - Tabelle auf Signifikanz ($p \leq 0,05$) geprüft.

IV. ERGEBNISSE

1. Uromukoidausscheidung bei Steinpatienten im Vergleich mit der von Nierengesunden

Nimmt man das gesamte Kollektiv von Nierenstein-kranken ($n = 34$) und betrachtet sie gegen die Normalwerte, so stellt man fest, daß der Nierensteinpatient 2 mal so viel Uromukoid ($195 \text{ E\%}$ bei einer Streubreite von $28,7 \text{ E\%}$ bis $1299,6 \text{ E\%}$) ausscheidet wie der Gesunde ($100 \pm 38,8 \text{ E\%}$). Diese Erhöhung ist aber bei der hohen Streubreite der Steinwerte nicht signifikant ($p > 0,05$). Betrachtet man die 34 Einzelwerte aller Steinpatienten (Abb. 3), so fällt auf, daß alle in einem ziemlich engen Bereich von $28,7 \text{ E\%}$ bis $270,4 \text{ E\%}$ liegen, jedoch 4 Extremwerte ($579,5 \text{ E\%}$, $687,0 \text{ E\%}$, $900,1 \text{ E\%}$ und $1299,6 \text{ E\%}$) herausfallen.

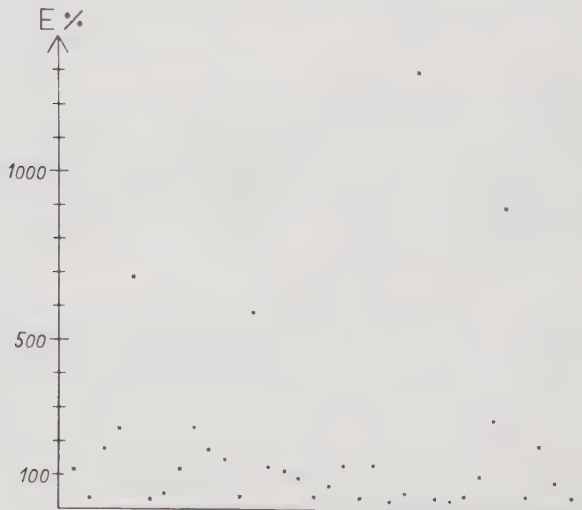


Abb. 3 Verteilung der Uromukoidkonzentration bei $n = 34$ Steinpatienten

Nimmt man diese vier Extremwerte aus dem Kollektiv heraus, so ist kein Unterschied mehr in der Uromukoidausscheidung zwischen Nierengesunden ($100,0 \pm 38,8 \text{ E\%}$) und Nierensteinpatienten ($105,6 \pm 74,2 \text{ E\%}$) festzustellen (Abb. 4).

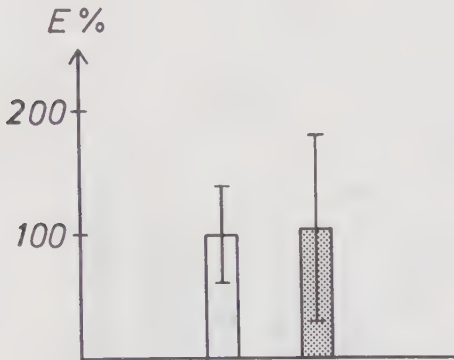


Abb. 4 Uromukoidausscheidung von Normalpersonen ($n = 30$) und Nierensteinpatienten ($n = 30$) (schraffierte Säule) ohne die vier Extremwerte

Etwas differenzierter wird das Bild, wenn man die Steinpatienten nach Art und Dauer ihres Steinleidens in verschiedene Gruppen einteilt:

So traten bei Steinpatienten mit einem mäßiggradigen Harnwegsinfekt ($n = 8$; $91,0 \pm 55,1 \text{ E\%}$), mit einem primären Hyperparathyreoidismus ($n = 4$; $79,8 \pm 40,9 \text{ E\%}$) oder erstmaliger Narnsteinbildung ($n = 6$; $132,0 \pm 91,4 \text{ E\%}$) keine signifikant von der Norm abweichenden Uromukoidausscheidungen auf. Auffällig dagegen ist die sig-

nifikante Erniedrigung ($p < 0,05$) bei Patienten mit einem schweren Harnwegsinfekt ($n = 6$; $55,6 \pm 46,2$ E%). Bei Patienten mit Uratsteinen ist die Erhöhung nicht signifikant ($n = 6$; $165,9 \pm 84,0$ E%) (siehe Abb. 5).

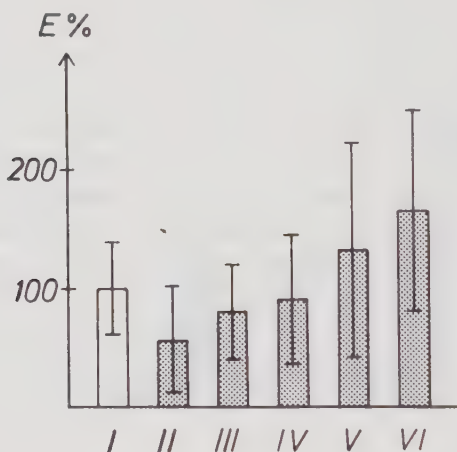


Abb. 5 Uromukoidausscheidung bei Normalpersonen (I), Patienten mit schwerem Harnwegsinfekt (II), primärem HPT (III), mäßiggradigem Harnwegsinfekt (IV), erstmaliger Steinbildung (V) und Uratsteinen (VI)

Faßt man die Patienten mit Oxalatsteinen ($n = 6$) zusammen, so findet sich eine Uromukoidausscheidung von $153,7 \pm 83,7$ E%, die gegenüber den Normalpersonen nicht signifikant verändert ist.

Deutlich von den Befunden bei den restlichen Steinpatienten abweichend fielen 4 Extremwerte auf, und zwar

- a) 1299,64 E% bei D.E., einer Patientin mit prim. HPT, leichtem Harnwegsinfekt und einer auffallend hohen Proteinurie (57,0 mg%)
- b) 579,50 E% bei W.H., einem Patienten mit prim. HPT, leichtem Harnwegsinfekt und einer leichten Proteinurie (11,7 mg%)
- c) 686,95 E% bei R.R., einer Patientin mit beiderseitigen Nierenbeckensteinen (Kalzium - Phosphat), rezidivierend seit 7 Jahren, einem leichten Harnwegsinfekt und einer Proteinurie von 26,3 mg%
- d) 900,05 E% bei N.H., einem Patienten, der seit 15 Jahren rezidivierend an Harnsteinen erkrankte, mit einem schweren Harnwegsinfekt und einer Proteinurie von 61,3 mg%.

Das ergibt einen Durchschnittswert von $866,5 \pm 318,0$ E%. Er weicht signifikant ($p < 0,01$) vom Normalwert ab.

2. Wirkung von Nieron¹ liquidum ¹ auf Uromukoidausscheidung, Diurese und Proteinurie

a) Uromukoidausscheidung

Die Uromukoidausscheidung nierengesunder Testpersonen (n = 9) zeigte während der Einnahme von 4 x 15 ml Nieron^R pro Tag an 3 aufeinanderfolgenden Tagen keine signifikante Veränderung (Abb. 6)

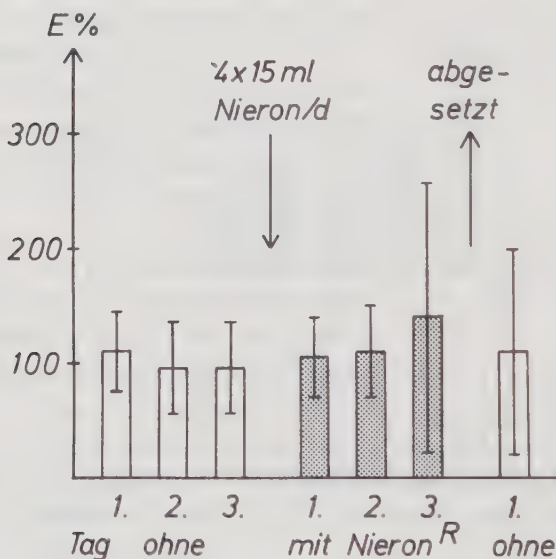


Abb. 6 Uromukoidausscheidung bei Normalpersonen (n = 9) mit und ohne Nieron^R - Einnahme

¹ Fa. Hoyer & Co., Düsseldorf

b) Urinausscheidung

Die tägliche Urinausscheidung blieb während des gesamten Versuches nahezu unverändert (Abb. 7)

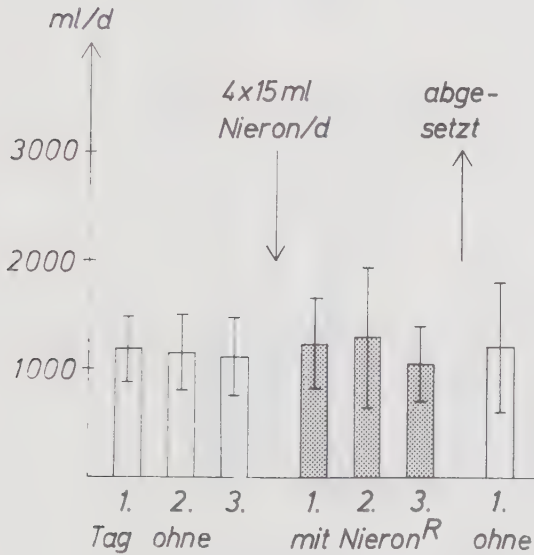


Abb. 7 Urinausscheidung in ml/Tag bei Normal-
personen mit und ohne Nieron^R - Einnahme

c) Eiweißausscheidung im Urin

Auch die Eiweißkonzentration im Urin wurde durch die Nieron^R - Einnahme nicht signifikant verändert (Abb. 8)

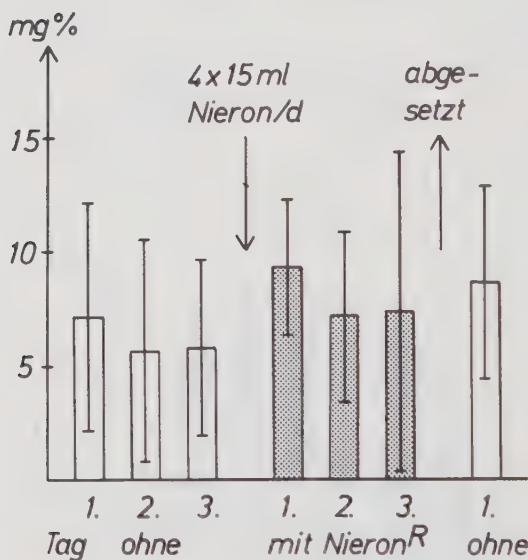


Abb. 8 Gesamteiweißausscheidung in mg% bei Normalpersonen mit und ohne Nieron^R - Einnahme

V. DISKUSSION

1. Uromukoid und Steinbildung

Unterstellt man, daß die Steinpathogenese ein poli-ätiologischer Vorgang ist, so stellt sich die Frage, welche Rolle dabei die Uromukoidkonzentration im Urin spielt.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit läßt sich nicht schließen, daß Nierensteinkranke eine vermehrte harnmukoproteinausscheidung haben, wie das von verschiedenen Autoren (5,7,13,15,16,21,25) beschrieben wurde. Zwar war auch in dem vorliegenden Kollektiv bei einzelnen Patienten eine sehr stark erhöhte Ausscheidung, bis auf das 13fache der Norm, zu finden, was sich mit dem Ergebnis von BOYCE (9) deckt, der eine 3- bis 14fach erhöhte Ausscheidung fand. Aber schon das Ergebnis von DULCE (15), der eine verdoppelte Mukoproteinausscheidung feststellte, ließ sich durch unsere Untersuchungen nicht reproduzieren. Der Mittelwert aller 34 Steinpationen erreichte zwar das Doppelte der Norm, infolge der hohen Streuung liegt aber keine Signifikanz vor. Die vermehrten Uromukoidausscheidungen bei den Patienten mit harnsäuresteinen und Kalziumoxalatsteinen waren ebenfalls nicht signifikant.

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst eine Einteilung der Steinpationen nach Art und Dauer der Steinerkrankung und dem Grad des Harnwegsinfektes vorgenommen, um den eventuellen Einfluß entzündlicher Veränderungen auf die Uromukoidausscheidung erfassen zu können.

bei Patienten mit einem schweren Harnwegsinfekt fanden wir eine signifikant erniedrigte Uromukoidkonzentration. Dieser Befund steht im Widerspruch zu BOYCE (13): Er bestimmte gravimetrisch die R1 - Fraktion im Urin, die immunologisch dem Uromukoid gleichzusetzen ist (26), beim Nierengesunden mit 90 ± 39 mg/d und beim Steinpatienten mit Harnwegsinfekt im Mittel mit 451 mg/d. Hierbei wurden sogar Werte bis 4680 mg/d gefunden, was einer Erhöhung auf etwa das 50fache der Norm entspricht. Steinkranke ohne Harnwegsinfekt zeigten bei ihm eine Verdopplung der Ausscheidung auf 180 ± 136 mg/d. Wir möchten unsere Ergebnisse dahingehend deuten, daß die hier aufgeführten Patienten zum Teil seit Jahren an rezidivierenden Harnsteinen und schweren Pyelonephritiden leiden. Es wäre denkbar, daß durch diese entzündlichen Prozesse eine so starke Schädigung der Tubulusepithelien hervorgerufen wurde, daß eine verminderte Uromukoidausscheidung als Zeichen einer "functio laesa" resultiert. Nach immunologischen Untersuchungen von KEUTEL (28) ist Uromukoid in den Tubulusepithelien enthalten.

Bei Patienten mit einem Harnwegsinfekt bis zu 600 Leukozyten/mm³ waren die Werte im Normalbereich.

BOYCE (5) beobachtete bei Nierensteinpatienten, deren Harnwegsinfekt durch Antibiotikagaben weitestgehend eingeschränkt war, eine Erhöhung des TAMM & HORSFALL - Mukoproteins auf 147 - 1040 mg/d, wobei er den Normalwert für Nierengesunde mit 44 mg/d angab.

Bei Patienten mit Kalziumoxalatsteinen lag mit 153,7 μg keine signifikante Veränderung gegenüber dem Nierengesunden vor; KING (30) fand für Oxalatsteine ebenfalls eine unveränderte Uromukoidausscheidung. Er stellte bei Patienten mit rezidivierenden Phosphatsteinen eine erhöhte Uromukoidausscheidung fest (30): wir hatten nur bei drei Patienten durch Analyse gesicherte Phosphatsteine, so daß keine vergleichbare Aussage möglich ist.

Auch für Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus fand sich eine Uromukoidausscheidung, die der vom Nierengesunden entspricht.

Diese Befunde und die Tatsache, daß wir bei Patienten mit erstmaliger Steinbildung keine pathologischen Uromukoidwerte fanden, stehen im Widerspruch zu BOYCE (5,7,13), KEUTEL (25), GASSER (21) und DULCE (15,16), die eine erhöhte Uromukoidausscheidung bei Steinpatienten feststellten. BOYCE (6), DULCE (17) und GASSER (20) diskutierten die Möglichkeit eines kausalzusammenhangs zwischen Mukoproteinausscheidung und Steinbildung. Gerade die Tatsache, daß Patienten mit erstmaliger Steinbildung und die in relativ jungem Alter (34 bis 43 Jahre) erfaßten HPT - Patienten eine unveränderte Uromukoidausscheidung haben, läßt den Schluß zu, daß Uromukoid nicht in einem kausal-quantitativen Zusammenhang mit der Steinbildung steht.

Die Patienten mit Uratsteinen zeigten mit 165 μg keine signifikante Abweichung von den Normalpersonen. Dies deckt sich mit Ergebnissen von SPERLING (42), der für diese Gruppe ebenfalls eine unveränderte Kolloidausscheidung fand.

Darüberhinaus beschreibt SPERLING (42) allerdings eine verbesserte Harnsäurelöslichkeit im uromukoidhaltigen Urin. Nimmt man dazu die Versuche von KING und BOYCE (29), bei denen in vitro eine Hemmung des Steinwachstums durch Uromukoid beobachtet wurde, so könnte man eine Funktion des harnspezifischen Kolloids im Sinne der Schutzkolloidtheorie vermuten. Die Tatsache, daß Uromukoid ein Bestandteil der Nierensteinmatrix ist (11,26,27), muß dazu nicht im Widerspruch stehen, da dieses Harnkolloid selbst im Urin der Nierengesunden vorkommt und somit bei jeder Konkrementbildung zufällig mit eingeschlossen werden kann (46).

Eine besondere Schwierigkeit bereitete die Einordnung der von uns gefundenen 4 Extremwerte. Nimmt man sie mit in die Einzelgruppen auf, so ergeben sich für HPT - Kranke, für Patienten mit einem mäßigen Harnwegsinfekt und für Patienten mit schwerem Harnwegsinfekt erhöhte Uromukoidausscheidungen, die jedoch aufgrund der hohen Streubreiten nicht signifikant sind. Wie aus Abb. 3 ersichtlich, erscheint es sinnvoll, diese für die Steinerkrankung nicht typischen Extremwerte getrennt vom dem restlichen Kollektiv zu betrachten.

Über die Ursache der extremen Uromukoidausscheidung lassen sich nur Vermutungen anstellen: ob man diese exzessive Erhöhung nun als Zeichen einer "passagere[n] Konkrementbildungskrise" (31) oder eine Folgereaktion der Niere auf eine bestehende Nephrolithiasis, wie es KING (30) und früher BOYCE und GARVEY (7) für wahrscheinlich hielten, werten muß, kann hier nicht entschieden werden.

Faßt man die wesentlichen Ansichten in der Literatur zusammen, so besteht noch weitgehend Unklarheit über die Bedeutung der Harnkolloide für die Steinpathogenese:

Auf der einen Seite ist ein kausaler Zusammenhang zwischen Uromukoiderhöhung und Steinbildung denkbar, gestützt auf die Tatsache, daß DULCE (15), BOYCE (13), KEUTEL (25) und GASSER (21) eine vermehrte Uromukoidausscheidung bei Steinpacienten gefunden haben, und darauf, daß eine Reihe von Autoren (11,13,26,27) Uromukoid als einen Bestandteil der Nierensteinmatrix beschrieben haben. Hierzu passen auch die Untersuchungen von KEUTEL, KING und BOYCE (26), denen das gleichzeitige Fehlen von Harnkonkrementen und Uromukoid bei reinrassigen Negern auffiel. McDONALD (38) fand eine deutlich verzögerte in vitro - Steinbildung in Urinen von Negern.

Auf der anderen Seite wird dem Uromukoid eine vor der Steinbildung schützende Funktion zugeschrieben: KING und BOYCE (29) beobachteten in vitro eine Steinwachstumshemmung durch das Mukoprotein von TAMM & HORSFALL, SPERLING (42) fand eine erhöhte Harnsäurelöslichkeit im uromukoidhaltigen Urin.

Zuletzt muß man auch noch die Meinungen von zunächst BOYCE (7), später VERMEULEN (46) und KING (30) in Betracht ziehen, die das Auftreten von Uromukoid in der Harnsteinmatrix oder eine veränderte Ausscheidung im Urin als einen rein zufälligen, eventuell durch den Stein sekundär hervorgerufenen Nebenbefund halten.

An diese letzte Meinung lassen sich am ehesten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit anknüpfen, vor allem die unveränderte Uromukoidausscheidung bei Patienten mit erstmaliger Steinbildung.

2. Lassen sich der Uromukoidspiegel und der Eiweißgehalt des Urins Nierengesunder durch Nieron^R liquidum verändern und hat das Präparat Einfluß auf die Diurese?

Die heutige Therapie und Prophylaxe der Harnsteinerkrankung versucht die als zumindest disponierend diskutierten (4,12,20,30) Faktoren wie Harnübersättigung, pH - Verschiebung, Harnwegsinfektion, Harnstau, Durchblutungsstörungen der Niere, Überschuß an Harnkolloiden und Mangel an lyotropen Substanzen - Magnesium und Pyrophosphat verbessern die Kalzium-Löslichkeit (19,23) - zu verhindern bzw. zu beseitigen.

Dabei versucht man mit den pflanzlichen Kombinationspräparaten zur Steinprophylaxe nicht-harnsäurehaltiger Konkremente in diesen komplexen Mechanismus einzugreifen.

HASSELBACHER (22) beschreibt die Senkung von Mukoproteinen im Urin unter Medikation von Steinprophylaktika (Uralyt^R). Er vermutet, daß diese Wirkung auf den im Präparat enthaltenen Extrakten von Rubia tinctorum und Convallaria beruht, wobei bedacht werden muß, daß es im allgemeinen sehr schwierig ist, über die Wirkung einzelner Substanzen aus einem Kombinationspräparat eine Aussage zu machen.

Wir untersuchten ein anderes Steinprophylaktikum auf Pflanzenbasis: Nieron^R liquidum. Bei der praktischen Anwendung dieses Medikamentes wurden von EBBINGHAUS (18) häufige Spontanabgänge von Harnsteinen beschrieben.

Es handelt sich bei dem Präparat um einen alkoholischen Auszug von Solidago virgaurea, Fructus Ammi

visnagae, Saxifraga, Rubia tinctorum, Ononis spinosum und Calendula. Diesen Pflanzen werden in bezug auf Nieren und ableitende Harnwege folgende Wirkungen zugeschrieben (44):

- 1) eine diuretische Wirkung durch Saponine, einen Wirkstoff aus Solidago und Calendula, durch Flavonglykoside, die in Solidago, Fructus Ammi visnagae, Ononis spinosum und Calendula vorkommen, und durch Khellin und Visnagin aus Fructus Ammi visnagae sowie durch die verschiedenen ätherischen Öle der einzelnen Pflanzen;
- 2) eine spasmolytische Wirkung ebenfalls durch Khellin, Visnagin und Flavonglykoside;
- 3) kalziumkomplexbildende Eigenschaften, die außer den Flavonglykosiden noch Anthrochinonderivaten, wie z.B. dem Alizarin aus Rubia tinctorum, zugeschrieben werden;
- 4) eine harndesinfizierende Wirkung durch Freisetzen von Hydrochinon im alkalischen Urin aus dem Arbutin der Saxifraga;
- 5) eine antiphlogistische Wirkung aufgrund der arnicaähnlichen Eigenschaften der Calendula.

Für uns war die Frage nach der Wirkung von Nieron^R liquidum auf die Mukoproteinkonzentration im Urin von Interesse. Außerdem wurden das Gesamteiweiß bestimmt und der Einfluß des Präparates auf die Diurese gemessen.

Hierbei fanden wir, daß die Uromukoidausscheidung sich während der Einnahme nicht veränderte (Abb. 6). Die Erhöhung am 3. Einnahmetag ist bei der hohen Streubreite der Einzelwerte nicht signifikant.

Ebenso war die Erhöhung der Eiweißausscheidung am 1. Tag der Medikamenteneinnahme (Abb. 8) nicht signifikant; die Werte am zweiten und dritten Tag entsprachen der Norm.

Die tägliche Urinausscheidung (Abb. 7) blieb während des gesamten Versuchs praktisch gleich.

Die spasmolytische, kalziumkomplexbildende, harn-desinfizierende und antiphlogistische Wirkung (44) von Nieron^R liquidum wurde im Rahmen dieser Untersuchung nicht geprüft.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß beim Nierengesunden weder die Uromukoidausscheidung im Urin noch die tägliche Urinmenge durch kurzzeitige hohe Nieron^R - Applikationen verändert werden konnten. Hierbei ist eine Aussage über die Wirkung bei Harnsteinkranken mit eventuellen pyelonephritischen Parenchymveränderungen nicht zu machen.

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

Zur Frage nach dem Zusammenhang zwischen Harnkolloiden und Harnsteingenese wurde der Uromukoidgehalt im Urin von Gesunden und Nierensteinkranken untersucht.

Dazu haben wir die adialysablen Substanzen des Urins durch Ultrafiltration gewonnen. Die Uromukoidkonzentration wurde mit der radialen Immundiffusion bestimmt.

Es fand sich bei Patienten mit einem schweren Harnwegsinfekt im Vergleich mit Nierengesunden eine signifikant erniedrigte Uromukoidkonzentration. Patienten mit einem leichten Harnwegsinfekt, primärem Hyperparathyreoidismus oder einer erstmaligen Steinbildung zeigten gegenüber der Norm unveränderte Werte. Bei Patienten mit Uratsteinen und Kalziumoxalatsteinen ergab sich keine signifikante Erhöhung der Uromukoidkonzentration.

Die gefundene Uromukoiderniedrigung bei Patienten mit schwerem Harnwegsinfekt wurde als Folge entzündlicher Veränderungen der uromukoidhaltigen Tubuluszellen gedeutet. Ein einfacher quantitativer Zusammenhang zwischen Uromukoidkonzentration und Harnsteingenese ist aufgrund der unveränderten Werte bei Patienten mit leichtem Harnwegsinfekt, primärem Hyperparathyreoidismus und erstmaliger Steinbildung nicht wahrscheinlich.

Es wurde ferner die Wirkung eines Phytopräparates (Nieron^R) zur Steinprophylaxe auf die Uromukoidausscheidung und die Diurese geprüft. Hierbei konnte durch kurzzeitige hohe Gaben von Nieron^R bei Nierengesunden keine Veränderung gegenüber der Norm beobachtet werden. Die mit einer weiterentwickelten Siuretmethode durchgeführte Gesamteiweißbestimmung im Urin zeigte ebenfalls keine signifikante Abweichung während der Nieroneinnahmen. Das Urinvolumen blieb unverändert.

Die verschiedentlich angenommene Wirkung pflanzlicher Kombinationspräparate bestimmter Zusammensetzung auf die quantitative Ausscheidung von Uromukoid konnten wir somit aufgrund unserer Untersuchungen nicht bestätigen.

VII. L I T E R A T U R N A C H W E I S

(1) BARTEL, H.:

Statistik I und II.

Fischer, Stuttgart 1972

(2) BICHLER, K.H., HIRSCHHÄUSER, C., PORZSOLD, F. und
NABER, K.:

Methoden zur Untersuchung der Proteinfractionen
im Urin.

Kli. Wschr. 50, 1056-1058 (1972)

(3) BICHLER, K.H., HAUPT, h., UHLEMANN, G. and SCHWIECK, H.G.:

Human Uromucoid. 1. Quantitative Immunoassay.

Urological Research 1, 50-59 (1973)

(4) BOSHAMER, K.:

Morphologie und Genese der Harnsteine.

In ALKEN, DIX und WEYRAUCH: Handbuch der Urologie X.

Springer, Berlin 1961

(5) BOYCE, W.H. and SWANSON, M.:

Biokolloids of urine in health and calculous
disease. II. Electrophoretic and biochemical
studies of a mucoprotein insoluble in molar
sodium chloride.

J. Clin. Invest. 34, 1581-1589 (1955)

(6) BOYCE, W.H., GARVEY, R.K. and NORFLEET, C.M.:

The metal chelat compound of urine. Their
relation to the initiation and growth of calculi.

Amer. J. of Medicine 19, 87-96 (1955)

- (7) BOYCE, W.H. and GARVEY, F.K.:

The amount and nature of organic matrix in urinary calculi: a review.

J. Urol. 76, 213-227 (1956)

- (8) BOYCE, W.H., KING, J.S., LITTLE, J.M. and ARTOM, C.:

Total nondialyzable solids (TNDS) in human urine.

II. A method for reproducible fractionation.

J. Clin. Invest. 37, 1658-1665 (1958)

- (9) BOYCE, W.H.:

Zitiert nach: BOSHAMER, K.: Morphologie und Genese der Harnsteine.

In ALKEN, DIX und WEYRAUCH: Handbuch der Urologie X.

Springer, Berlin 1961

- (10) BOYCE, W.H., KING, J.S. and FIELDEN, M.L.:

Total nondialyzable solids (TNDS) in human urine.

IX. Immunochemical studies of the R-1 "Uromucoid"-fraction.

J. Clin. Invest. 40, 1453-1465 (1961)

- (11) BOYCE, W.H., KING, J.S. and FIELDEN, M.L.:

Total nondialyzable solids (TNDS) in human urine.

XIII. Immunological detection of a component peculiar to renal calculous matrix and to urine of calculous patients.

J. Clin. Invest. 41, 1180-1189 (1962)

- (12) BOYCE, W.H. and KING, J.S.:

Present concepts concerning the origin of matrix and stones.

Ann. N. Y. Acad. 104, 563-578 (1963)

- (13) BOYCE, W.H.:
Proteinuria in kidney calculous disease.
In MANUEL, J., REVILLARD, J.F. and BETUEL, H.:
Proteins in normal and pathological urine.
233-243, Karger, Basel 1970
- (14) DI FERRANTE, N. and POPENOE, E.A.:
Hexosamine containing proteins co-precipitated
with urinary mucopolysaccharides.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 10 Suppl. 31,
268-279 (1958)
- (15) DULCE, H.J.:
Über die Harnkolloide.
Urol. Int. 7, 65-73 (1958)
- (16) DULCE, H.J.:
Biochemie der Harnsteinbildung.
Urol. Int. 7, 137-149 (1958)
- (17) DULCE, H.J.:
Über die Harnsteinpathogenese.
Der Internist 11, 684-692 (1962)
- (18) EBBINGHAUS, K.D.:
Orale Litholyse.
Die Medizinische Welt 20, 366-369 (1969)
- (19) FLEISCH, H.:
Some new concepts on the pathogenesis and the
treatment of urolithiasis.
Urol. Int. 19, 372-389 (1965)

- (20) GASSER, G., BRAUNER, K. und PREISINGER, A.:
Das Harnsteinproblem (I).
Ztschr. f. Urol. 49, 148-159 (1956)
- (21) GASSER, G., PREISINGER, A. und UBELHOR, R.:
Harnsteingenese.
In HIENZSCH, E. und SCHNEIDER, H.J.:
Der Harnstein.
Fischer, Jena 1973
- (22) HASSELBACHER, K.:
Das Harnsteinleiden in seiner Bedeutung für
die praktische ärztliche Tätigkeit.
Steinkopf, Dresden und Leipzig 1966
- (23) HEISE, G.W. und MÜLLER, G.W.:
Beiträge zur Entstehung und Auflösung
von Harnsteinen.
Der Urologe 5, 563-578 (1966)
- (24) HELLER, F.:
Die Harnkonkretionen.
Wien 1860
- (25) KEUTEL, H.J., HEREMANS, J. and VAERMAN, J.P.:
Möglichkeiten zur Fällung und Differenzierung
der Harnkolloide.
In PEETERS: Protides of the biological fluids.
Proc. Colloq., Bruges 1960, 8th meeting,
324-327, Elsevier, Amsterdam 1961

- (26) KEUTEL, H.J., KING, J.S. and BOYCE, W.H.:
Further studies of uromucoid in normal and
stone urine.
Urol. Int. 17, 324-341 (1964)
- (27) KEUTEL, H.J.:
Fractionation of kidney stone matrix.
Urol. Int. 19, 233-243 (1965)
- (28) KEUTEL, H.J.:
Localisation of uromucoid in human kidney
and in sections of human kidney stone with
the fluorescent antibody technique.
J. Histochem. Cytochem. 13, 155-160 (1965)
- (29) KING, J.S. and BOYCE, W.H.:
In vitro production of simulated renal calculi.
J. Urol. 89, 546-551 (1963)
- (30) KING, J.S.:
Etiologic factors involved in urolithiasis:
a review of recent research.
J. Urol. 97, 583-591 (1967)
- (31) KOCH, F.E.:
Experimentelle Untersuchungen über die
Nierensteinbildung.
Sonderh. Z. Urol. I., 110-130 (1950)
- (32) Laboratoriumsblätter für die medizinische
Diagnostik.
Behring, Marburg/L., Mai 1964, 44-46

- (33) LICHTWITZ, L.:
Über die Bedeutung der Kolloide für die
Konkrementbildung und Verkalkung.
DMW (1910), 704-706
- (34) MANCINI, G., CARBONERA, A.O. and HEREMANS, J.F.:
Immunochemical quantitation of antigens
by single radial immunodiffusion.
Immunochemistry, 235-254 (1965)
- (35) MAXFIELD, M.:
Physicochemical studies in salt solution of
urinary mucoprotein with virus inhibiting
activity.
Arch. Biochem. 85, 382-387 (1959)
- (36) MAXFIELD, M.:
Fractionation of the urinary mucoprotein
of TAMM & HORSFALL.
Arch. Biochem. 89, 281-288 (1960)
- (37) MAXFIELD, M.:
Molecular forms of human urinary mucoprotein
present under physiological conditions.
Biochem. Biophys. Acta 49, 548-559 (1961)
- (38) McDONALD, D.F., ROTH, L. and McFADDEN, A.:
In vitro calculogenesis with human urine.
1. method and reproducibility of results.
J. Urol. 91, 676-680 (1964)

- (39) McQUEEN, E.G.:
The nature of urinary casts
J. Clin. Path. 15, 367-373 (1962)
- (40) MECKEL von HEMSACH, H.:
Mikrogeologie.
Reimers, Berlin 1856
- (41) RICHTERICH, R.:
Klinische Chemie.
Akad. Verl. Ges., Frankfurt 1968
- (42) SPERLING, O., DE VRIES, A. and KEDEM, O.:
Studies on the etiology of uric acid
lithiasis.IV. Urinary nondialysable
substances idiopathic uric acid lithiasis.
J. Urol. 94, 286-292 (1965)
- (43) TAMM, J. and HORSFALL, F.L.jr.:
Characterization and separation of an
inhibitor of viral hemagglutination
present in urine.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 74, 108-114 (1950)
- (44) TEUSCHER, E.:
Pharmakognosie I + II.
Wissenschaftliche Taschenbücher, Akademie
Verlag Berlin, Pergamon-Press-Oxford, Vieweg
u. Sohn Braunschweig 1970

- (45) THIELER, H. und ANGER, G.:

Vergleichende quantitative narnproteinbestimmung
mit der Biuretmethode und Kupfer-Folin-Methode.
Kli. Wo. 44, 464-467 (1966)

- (46) VERMEULEN, C.W., LYON, E.S. and FRIED, F.A.:

On the nature of the stone forming process.
J. Urol. 94, 176-186 (1965)

Ich danke Herrn Prof. Dr. Bichler für die Überlassung des Themas sowie die freundliche Unterstützung und die wertvollen Anregungen bei der Durchführung der Untersuchungen und allen auftretenden Fragen.

Herrn Prof. Dr. Rodeck danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes im Labor der Urologischen Universitätsklinik Marburg.

Lebenslauf

Am 8. 2. 1947 wurde ich, Christian Rudolf Lichthardt, als Sohn des Dipl. Chem. Ulrich Lichthardt und dessen Ehefrau Hildegard, geb. Hanke, in Bad Nauheim geboren.

Nach 4 Jahren Grundschule und 2 Jahren Realgymnasium in Bad Nauheim besuchte ich nach der Übersiedelung der Eltern nach Erlangen von 1959 bis 1965 die Ohm-Oberrealschule in Erlangen, anschließend für zwei Jahre das Hardenberg-Gymnasium in Fürth/Bayern, wo ich im Sommer 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Zum WS 1967/68 immatrikulierte ich mich für das Fach Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg/L., wo ich im Frühjahr 1970 die Ärztliche Vorprüfung bestand.

Nach weiteren 3 Semestern in Marburg führte ich ab WS 1971/72 das Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen/Nürnberg fort. Hier absolvierte ich im SS 1973 das Staatsexamen.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Abteilung der Städtischen Krankenanstalten in Fürth/Bayern.

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität in Marburg/L. waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Aust, Sommer, Buchholz, Dimroth, Dölle, Engelhardt, Hamelmann, Hardewig, Heinecker, Hensel, Hort, Janeke, Karlsoh, Koecke, Koransky, Kühnel, Lehmann - Grube, Linneweh, Mahr, Mann, Martini, Nöth, Nultsch, Petry, Pfau, Pots, Rodeck, Kohen, Schleyer, Seidel, Siegert, Straub, Stuke, Uhlarik, Vogt, Walchner und Wepler.

An der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen waren meine akademischen Lehrer die Herren Professoren und Dozenten:

Becker, Bente, Berg, Birnmeyer, Demling, Estler, Grasser, Hegemann, Hofmann, Hohmann, Hornstein, Korth, Pauly, Schiefer, Schmidt, Sitzmann, Theissing, Truckenbrodt, Valentin, Wernsdörfer, Wieck, Windörfer und Wolf.

THESE ARE THE ONLY TWO COPIES OF THE ORIGINAL MANUSCRIPT
IN THE LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO

THESE ARE THE ONLY TWO COPIES OF THE ORIGINAL MANUSCRIPT
IN THE LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO

